



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ N.º de publicación: **ES 2 096 521**

⑫ Número de solicitud: **9401843**

⑬ Int. Cl.⁶: **A61K 51/12**

A61K 51/06

//A61K 103:10

⑫

SOLICITUD DE PATENTE

A1

⑫ Fecha de presentación: **10.08.94**

⑬ Fecha de publicación de la solicitud: **01.03.97**

⑭ Fecha de publicación del folleto de la solicitud:
01.03.97

⑮ Solicitante/s: **Universidad de La Laguna
Molinos de Agua, s/n (Pabellón de Gobierno)
La Laguna, 38200 Tenerife, ES**

⑯ Inventor/es: **Delgado Hernández, Araceli;
Díaz Acevedo, Rosa Virginia;
Evora García, Carmen María;
Mallol Escobar, Jesús y
Soriano Torres, María Isabel**

⑰ Agente: **No consta**

⑱ Título: **Microesferas de polímeros sintéticos biodegradables en la fabricación y elaboración de equipos reactivos para la preparación de medicamentos radiofármacos.**

⑲ Resumen:

Preparación de radiofármacos particulados, marcados con tecnecio (^{99m}Tc), basados en polímeros sintéticos (PLA, PGA, PLGA, PLA/PEG, PLGA/PEG, etc.). Estos polímeros, con los que se pueden obtener partículas de todos los tamaños en función del proceso de obtención, se pueden marcar fácilmente con tecnecio para obtener partículas marcadas. Estas partículas pueden ser empleadas como radiofármacos de uso diagnóstico permitiendo la exploración de diferentes órganos y funciones en función del tamaño de la partícula.

El empleo de partículas de estos polímeros sintéticos permitirá sustituir las partículas de albúmina humana que actualmente se emplean, evitando sus inconvenientes.

ES 2 096 521 A1

BEST AVAILABLE COPY

DESCRIPCION

Microesferas de polímeros sintéticos biodegradables en la fabricación y elaboración de equipos reactivos para la preparación de medicamentos radiofármacos.

Campo de la técnica

Fabricación y elaboración de equipos reactivos para la obtención extemporánea de medicamentos radiofármacos marcados con tecnecio [^{99m}Tc] empleados en exploraciones diagnósticas.

Existen numerosas sustancias particuladas empleadas como medicamentos, tanto diagnósticos como terapéuticos, tras su administración por diferentes vías en función de su forma farmacéutica. Una de estas vías es la inyectable endovenosa.

Partículas del tipo citado de administración endovenosa se emplean desde hace años, marcadas con un radionúclido adecuado (inicialmente ^{131}I , en la actualidad ^{99m}Tc), como radiofármacos para realizar exploraciones diagnósticas de médula ósea, exploraciones hepatoesplénicas, o exploraciones de perfusión pulmonar. La exploración realizada dependerá de la biodistribución de esas partículas tras la administración, de su tamaño.

Tras la administración endovenosa de una suspensión de partículas, el comportamiento y la biodistribución va a depender directamente del tamaño de las partículas inyectadas, más que de la naturaleza de las mismas. Así, partículas con un diámetro inferior a $5\text{ }\mu\text{m}$ podrán pasar a través de los vasos más delgados, los capilares, pero sin sufrir extravasación. Finalmente serán atrapadas por el sistema retículo endotelial, mediante un proceso de fagocitosis, y serán retenidas en hígado, bazo y médula ósea. Las partículas de 10 a $90\text{ }\mu\text{m}$ serán retenidas fundamentalmente por el lecho vascular pulmonar.

Una de las materias primas empleadas en la preparación de estas partículas es la albúmina humana. Sin embargo esta materia prima plantea numerosos problemas técnicos derivados de su propia naturaleza: dependencia de donantes y bancos de sangre, posibilidad de transmisión de enfermedades virales, inducción de reacciones adversas de tipo alérgico, etc. Debido a esos problemas técnicos que plantea, la albúmina humana ha ido siendo desplazada y sustituida por otras materias primas, siempre que ha sido posible.

La sustitución de la albúmina se ha logrado en las partículas de menor tamaño, ya que aunque continúan empleándose micropartículas de albúmina, son muy empleadas también suspensiones coloidales de otros compuestos marcadas con radionúclidos: sulfuro coloidal, estaño coloidal, fitato, etc. Sin embargo en el caso de las partículas de mayor tamaño, de 10 a $90\text{ }\mu\text{m}$, la albúmina no han podido ser sustituida hasta la actualidad.

Sin embargo, la sustitución de esas partículas de albúmina, del tamaño que se requiera, es posible si se emplea para ello un polímero sintético.

Micropartículas basadas en polímeros sintéticos ya se han empleado como forma de administración controlada de medicamentos [Dean Hsieh: "Controlled Release Systems: Fabrication Technology, Vol. I y II; CRC Press, Boca Raton, FL

(1988)]. Con este fin se han empleado numerosos polímeros derivados del ácido acrílico, pero son las microesferas de ácido poliláctico (PLA), poliglicólico (PGA), de láctico/glicólico (PLA/PGA), poliláctico/polietilén glicol (PGA/PEG), y de poliláctico-glicólico/polietilén glicol (PLGA/PEG), de las más estudiadas.

El empleo de cualquier sustrato en la preparación de un radiofármaco tecneciado debe cumplir algunos requisitos indispensables: permitir un marcaje fácil con ^{99m}Tc , siendo estable durante el tiempo necesario para permitir su empleo, y ser biodegradable, además de los requisitos de poder ser esterilizable, atóxico, etc.

Estado de la técnica

Actualmente son numerosos los radiofármacos particulados que se emplean en exploraciones diagnósticas de diferentes órganos y funciones, siendo la albúmina humana una de las materias primas más empleadas, y en el caso de las partículas de mayor tamaño, la única.

Las partículas de este rango de tamaño (10 a $90\text{ }\mu\text{m}$) que se emplean como radiofármaco son de dos tipos, microesferas de albúmina y macroagregados de albúmina, ambas marcadas con ^{99m}Tc . Los dos radiofármacos están descritos en la Farmacopea Europea [Farmacopea Europea, 2ª Edición, monografías nº 296 y 570], oficial en España, y hay numerosos preparados de este tipo tramitando su autorización sanitaria como medicamentos de uso humano.

Las partículas se preparan a partir de una disolución del polímero en un disolvente orgánico adecuado para su posterior emulsificación en medio acuoso bajo agitación. Las microgotas así formadas se van endureciendo por la evaporación del disolvente orgánico en contacto con el medio acuoso. Una vez el disolvente se centrifugan las partículas formadas, se filtran, y se secan al vacío o se liofilizan.

La producción de partículas de polímeros sintéticos ha sido patentada (Patentes EP 0 269 921 A1; WO 90/13780; US 4,637,905), y también se han patentado microesferas de polímeros sintéticos como sistema de cesión sostenida de medicamentos (Patente EP 0 263 490). Sin embargo no se tiene conocimiento de que se haya logrado, ni intentado, el marcaje isotópico de estas partículas para poder emplearlas como radiofármacos.

El tamaño de partícula obtenido depende del tipo de agitación aplicado para la formación de la emulsión, y de la naturaleza de los componentes. Las partículas pueden separarse por su tamaño mediante filtración o tamización en serie.

Con las microesferas obtenidas se elaboran los equipos reactivos que servirán para la preparación extemporánea de los radiofármacos correspondientes. Hasta ahora se preparan a escala industrial equipos reactivos para la preparación de radiofármacos basados en partículas de albúmina. Estos equipos se encuentran comercializados y reconocidos como medicamentos.

La invención que se describe es la preparación de estos equipos reactivos para la preparación de radiofármacos empleando partículas de polímeros sintéticos de tamaño adecuado.

Hasta ahora se ha experimentado con la pre-

paración de microesferas sintéticas obtenidas a partir de PLA, PGA y PLGA, y en el marcaje radiactivo con ^{99m}Tc de microesferas de PLA. El marcaje con ^{99m}Tc se realiza por enlaces covalentes con los restos dadores de electrones de la molécula a marcar, por que la similitud de estructuras de todos estos polímeros permiten presumir reacciones de marcaje similares.

Breve descripción de la invención

El invento realizado es el empleo de microesferas obtenidas de polímeros sintéticos biodegradables para la preparación de radiofármacos particulados.

El tamaño de la partículas que se vayan a obtener puede ser modificado según las condiciones de preparación de las partículas, especialmente las condiciones de agitación durante el proceso de elaboración de las microesferas. Se ha comprobado que estas microesferas pueden ser marcadas con ^{99m}Tc , según el método general de marcaje con este radionúclido, y son estables tras el marcaje. Según el tamaño de las partículas, que determina su biodistribución, pueden prepararse diferentes radiofármacos útiles para diferentes exploraciones: exploración de perfusión pulmonar (10 a 90 μm), exploración de hígado y bazo (1 a 5 μm), y exploración del SRE (<1 μm).

Los polímeros empleados en la obtención de estas microesferas son biocompatibles, por lo que carecen de efectos farmacológico y toxicológico, no son alergénicos, y son biodegradables. Las microesferas de ácido poliláctico (PLA) han sido las más estudiadas, pero también podrían obtenerse y marcarse las de poliglicólico (PGA), de láctico/glicólico (PLA/PGA), poliláctico/polietilén glicol (PGA/PEG), y de poliláctico-glicólico/polietilén glicol (PLGA/PEG).

Las microesferas sintéticas marcadas con ^{99m}Tc , tras los ensayos y pruebas necesarias y la autorización sanitaria correspondiente, podrán ser empleadas como radiofármacos sustituyendo los actuales derivados de albúmina. Las principales ventajas de la sustitución son:

- Materia prima sintética, eliminando los problemas debidos a la naturaleza de hemoderivados (dependencia de donantes y bancos de sangre, transmisión vírica, etc.)
- Menor incidencia de reacciones adversas debido al carácter no antigénico de las unidades monoméricas.
- Posibilidad de obtener todos los sustratos empleados para la preparación de radiofármacos particulados, cubriendo el rango de 0.3 a 90 μm , con la misma naturaleza y partiendo de las mismas materias primas, ya que el obtener partículas un tamaño u otro depende fundamentalmente del grado de dispersión que se induzca durante la formación de las partículas.

Descripción detallada de la invención.

La invención, básicamente, es el hecho de emplear microesferas obtenidas de polímeros sinté-

ticos (PLA, PGA, láctico/glicólico, etc.) en la preparación de un equipo reactivo para preparar un radiofármaco particulado tras su marcaje isotópico.

Las microesferas se preparan por el método ya descrito en la bibliografía [P. J. Watts, M. C. Davies, y C. D. Melia: Microencapsulation using emulsification/solvent evaporation: An overview of techniques and applications. Critical Reviews in Therapeutics Drug Carrier Systems, Vol. 7, Issue 3, 1990]. A partir de ellas se preparan equipos reactivos para su posterior marcaje. Estos equipos contienen el sustrato a marcar (microesferas), y el agente reductor, conservándose cerrados y con atmósfera de nitrógeno para la conservación del reductor. En el momento del marcaje se le añade el volumen necesario de la solución de pertecnecio y un agente tensoactivo para facilitar el proceso.

El radionúclido de elección es el tecnecio [^{99m}Tc], el más empleado actualmente en radiofármacos diagnósticos debido a su fácil y económica obtención mediante el generador de $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$, y a sus características físicas: período de semidesintegración de solo 6 horas, emisión gamma de 140 keV, sin emisión de partículas.

El tecnecio [^{99m}Tc] se obtiene del generador con un estado de oxidación $7+$, como pertecnecio, químicamente muy estable. Para realizar un marcaje con este radionúclido es necesario llevarlo a un estado de oxidación menor por la acción de un agente reductor apropiado, siendo las sales de Sn^{2+} el agente más empleado [Gopal B. Saha: Fundamentals of Nuclear Pharmacy, 2nd Edition. Springer-Verlag, New York (1984)].

La solución de pertecnecio a emplear debe tener unas características mínimas de pureza descritas en la monografía correspondiente de la Farmacopea Europea (ausencia de ^{99}Mo , ausencia de Al^{3+} , pH entre 4.5 y 7.0).

Los equipos reactivos de microesferas sintéticas se preparan mediante la adición sucesiva de los diferentes componentes. En nuestro caso fueron 1 mg de sustrato (microesferas), 150 μg de agente reductor (cloruro estannoso), y 1 μg de agente tensoactivo (Pluronic® F68). Este proceso puede también realizarse preparando una suspensión (bulk suspension) que contiene los diferentes ingredientes en la proporción adecuada para pipetear en cada vial el volumen necesario. El conjunto puede ser liofilizado.

Para evitar la oxidación espontánea del agente reductor el vial se cierra herméticamente con atmósfera de nitrógeno inerte, y se conserva en frigorífico hasta su utilización.

Experimentalmente se ha comprobado el marcaje en 5 lotes de microesferas, preparadas con PLA de dos pesos moleculares diferentes, ensayando el rendimiento de la reacción de marcaje, y la estabilidad de las partículas marcadas tanto en suspensión acuosa como en suero sanguíneo. Los resultados obtenidos están recogidos en la Tabla I.

TABLA I

Resultados de la pureza radioquímica tras el marcaje, y a las 6 horas, de 5 lotes experimentales de microesferas de ácido poliláctico (PLA) de diferente peso molecular, en comparación con los valores indicados en Farmacopea para las microesferas de albúmina.

Microesferas peso molecular	Nº lotes	Pureza Radioquímica	
		t = 0	t = 6 horas
PLA (5.000 aprox)	3	81.1 %	86.7 %
PLA (50.000 aprox)	2	97.9 %	88.2 %
Albúmina (63.000 aprox)	Ph.Eur	>95 %	

Por los datos obtenidos hasta ahora en los estudios previos las microesferas de PLA pueden marcarse por adición del radionúclido, en forma de pertecniato, a una mezcla de microesferas y cloruro estannoso, conservado en atmósfera inerte y en presencia de un agente tensoactivo adecuado; en estas condiciones se obtienen unas partículas

marcadas que incorporan el radionúclido en proporciones similares a las de las microesferas y macroagregados de albúmina.

Las microesferas son estables tras el marcaje tanto en disolución acuosa como en presencia de suero sanguíneo, y no sufren pérdida acelerada del radionúclido. Finalmente, las microesferas de PLA son biodegradables, dependiendo la velocidad de biodegradación de la longitud del polímero empleado en la obtención de las partículas.

En base a los datos obtenidos hasta ahora en la preparación de microesferas de PLA para marcarlas con ^{99m}Tc , y la posibilidad de ser empleadas como equipo reactivo de fabricación industrial para la preparación extemporánea de radiofármacos, previstos en la legislación farmacéutica española (Real Decreto 479/1993, BOE de 7 de mayo de 1993), se desea obtener la patente industrial para la producción de equipos reactivos basados en microesferas de polímeros y copolímeros sintéticos, en presencia de un agente reductor adecuado en la proporción necesaria, y con posibles aditivos no esenciales (agente tensoactivo, sustancias tamponantes, agentes conservantes y antimicrobianos, atmósfera inerte, etc.)

BEST AVAILABLE COPY

REIVINDICACIONES

1. Empleo de microesferas de polímeros sintéticos para la fabricación y elaboración de equipos reactivos para la preparación de radiofármacos tecniciados de aplicación diagnóstica.

2. Empleo de microesferas sintéticas, según Reivindicación 1, obtenidas a partir de ácido poliláctico (PLA).

3. Empleo de microesferas sintéticas, según Reivindicaciones 1 y 2, obtenidas a partir de PLA, de cadena de peso molecular entre 3000 y 500.000.

4. Empleo de microesferas sintéticas, según Reivindicaciones 1, 2 y 3, de diámetro medio de 0.3 a 90 μm .

5. Empleo de microesferas sintéticas, según Reivindicación 1, obtenidas a partir de ácido poliglicólico (PGA).

6. Empleo de microesferas sintéticas, según Reivindicaciones 1 y 5, obtenidas a partir de PGA, de cadena de peso molecular entre 3000 y 500.000.

7. Empleo de microesferas sintéticas, según Reivindicaciones 1, 5 y 6, de diámetro medio de 0.3 a 90 μm .

8. Empleo de microesferas sintéticas, según Reivindicación 1, obtenidas a partir de ácido láctico/glicólico (PLA/PGA).

9. Empleo de microesferas sintéticas, según Reivindicaciones 1 y 8, obtenidas a partir de PLA/PGA, de cadena de peso molecular entre 3000 y 500.000.

10. Empleo de microesferas sintéticas, según Reivindicaciones 1, 8 y 9, de diámetro medio de 0.3 a 90 μm .

11. Empleo de microesferas sintéticas, según Reivindicación 1, obtenidas a partir de ácido poliláctico/polietilen glicol (PGA/PEG).

12. Empleo de microesferas sintéticas, según Reivindicaciones 1 y 11, obtenidas a partir de PLA/PEG, de cadena de peso molecular entre 3000 y 500.000.

13. Empleo de microesferas sintéticas, según Reivindicaciones 1, 11 y 12, de diámetro medio de 0.3 a 90 μm .

14. Empleo de microesferas sintéticas, según Reivindicación 1, obtenidas a partir de ácido poliláctico-glicólico/polietilen glicol (PLGA/PEG).

15. Empleo de microesferas sintéticas, según Reivindicaciones 1 y 14, obtenidas a partir de PLGA/PEG, de cadena de peso molecular entre 3000 y 500.000.

16. Empleo de microesferas sintéticas, según Reivindicaciones 1, 14 y 15, de diámetro medio de 0.3 a 90 μm .



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA

⑪ ES 2 096 521

⑫ N.º solicitud: 9401843

⑬ Fecha de presentación de la solicitud: 10.08.94

⑭ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑮ Int. Cl.⁶: A61K51/06, 5/12 // A61K 103:00, 121:00

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	EP167834 A (YEDA RESEARCH AND DEVELOPMENT Co. Ltd.) 15.01.83 * Pág.4; pág. 6, lín.23-25; pág.8; Ejemplo 19; Reivindicaciones 1, 4 y 5*	1
X	ERCAN M.T., "Rapid determination of Hydrolyzed- reduced Technetium-99m in particulate Radiopharmaceuticals". Appl. Radiat.Isot., Vol 43, n° 9, pp1175-1177, 1992. Int.J.Radiat. Appl. Instrum. Part A * Tabla *	1, 2
Y	* Todo el documento *	3-16
Y	EP407358 A (SORIN BIOMEDICA spA) 09.01.91 * Todo el documento *	3-16
Y	GB2042887 A (NEW ENGLAND NUCLEAR Co.) 01.10.80 * Ejemplos*	3-16
A	ES2024601 A (HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT) 01.03.92	
A	US5216130 A (LINE et al.) 01.06.93	

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones n°:

Fecha de realización del informe 31.01.97	Examinador C. Cavada Ipiña	Página 1/1
--	-------------------------------	---------------